

Életmentő statinok

Császár Albert

Az elmúlt hetek kirívóan negatív orvosi vonatkozású híre a Bayer cég lipidszintcsökkentő gyógyszere, a cerivastatin (Baycol/Lipobay) visszavonása a piacról. A több mint 50 beteg halálával összefüggésbe hozott cerivastatint az eddigi információk szerint részben kombinációs kezelés formájában (gemfibrozillal), részben monoterápiaként, halmozottan beteg egyéneknél alkalmazták (1). Az okok még részben feltárára várnak, de máris számos kérdés körvonalazódott. Elgondolkodtató például, hogy vajon miért több évvel a gyógyszer bevezetése után derült fény a veszélyekre. Ez nem egyedülálló jelenség, és jól mutatja, hogy az akár több ezer beteget is érintő bevezető vizsgálatok során a szűkített beválogatási kritériumok és a szigorú kontroll (monitor) a hibalehetőségeket (így a nem kívánt mellékhatásokat) is minimalizálhatják. A hétköznapi, gyakorlati élet „veszélyesebb üzem”. Épp ezért, az alkalmazás biztonságára vonatkozó tapasztalatok szempontjából korántsem mindegy, hogy egy gyógyszer milyen régóta van forgalomban. A cerivastatintól eltérő, többi statinvegyület esetében csupán elenyésző esetszámban figyeltek meg mellékhatást. Hazánkban – ismereteink szerint – statin okozta halálos rhabdomyolysis nem fordult elő. Ennek ellenére a jelenlegi eset kapcsán érdemes felhívni a figyelmet a statin-terápia körültekintő alkalmazására.

Ahhoz, hogy a statinok jelentőségét megítéljük, meg kell vizsgálnunk, milyen szerepük van a cardiovascularis betegségek kezelésében, illetve milyen gyakran okoznak mellékhatásokat. A világ egyik vezető orvosi folyóiratában 1999 decemberében megjelent egy metaanalízis (2), amely a legnagyobb esetszámú statinvizsgálatok eredményeit foglalta össze. A 4S, a CARE, a WOSCOPS, a LIPID, illetve az AFCAPS/TexCAPS a természetes statinvegyületek (lovastatin, simvastatin, pravastatin) hatását vizsgálta a primer és a szekunder cardiovascularis prevencióban. Az összegyűjtött adatokból születtek eredmény ezen a területen jelenleg a bizonyítékokon alapuló orvoslás legmagasabb szintű tudományos állásfoglalása. A több mint 30 000 résztvevő mintegy öt éven keresztül végzett kezelése egyértelmű eredményre vezetett: a koszorúér-betegségek okozta események (myocardialis infarctus, angina, PTCA, bypassműtét) a kezeltéknél 31%-kal kevesebbszer

fordultak elő, és a teljes mortalitás is 21%-kal mérséklődött. Természetesen mindez jelentős fokú összkoleszterinszint-csökkenéssel járt együtt. Az aktuális probléma szempontjából kiemelendő, hogy a vizsgálatok összadatait tekintve a placebóval kezelték közül 40, a gyógyszerrel kezelték közül pedig 50 egyénnél jelentkezett izomkárosodásra utaló átmeneti CPK-szint-emelkedés (a normális tízszerese). Hasonlóan nem volt szignifikáns az eltérés a placebóval és a gyógyszerrel kezelték között a májenzimek szintjének kóros – a normális 2-3-szorosára – emelkedése szempontjából: 258 kontrollbeteggel szemben 290 kezelt betegnél jelentkezett átmenetileg ilyen eltérés. Súlyosabb, illetve maradandó károsodás nem volt észlelhető. Más elemzések szerint hasonlóan kedvező mellékhatásprofil állapítható meg a szintetikus statinok esetében is.

A vér statinkoncentrációja bizonyos esetekben toxikus értéket érhet el. A leggyakoribb a csökkent elimináció okozta mechanizmus. A statinvegyületek a máj és a vékonybél P450-es citokróm enzimrendszerén keresztül metabolizálódnak. Ennek az enzimnek több izoformája van, amelyek ismerete azért fontos, mert mind az egyes statinvegyületek, mind más gyógyszerek adott izoformákon keresztül alakulnak át. A kölcsönhatás akkor jelentkezik, ha a vegyületek azonos enzimen keresztül bomlanak le, vagy gátolják az adott, közös enzim funkcióját; a vegyületek koncentrációja mindkét esetben a toxikus szintre emelkedhet a vérben. E mechanizmus révén a statinok koncentrációját a következők növelhetik: nyugtatószer (benzodiazepin), számos antihisztaminikum, cisaprid, kinidinszármazékok, nifedipin, makrolid antibiotikumok (azythromycin, clarithromycin, erythromycin), gombaellenes szerek (itraconazol, ketoconazol, micozanol), diltiazem, sildenafil, cyclosporin.

Külön érdekesség, hogy a grépfrútlé, akár már kis mennyiségben is, az azonos intestinalis citokróm-izofoma gátlásán keresztül plazmakoncentráció-emelkedést hozhat létre, amire a betegek figyelmét fel kell hívunk. Fontos kiemelni, hogy a fluvastatinnál, amely a fentiektől eltérő izoformák révén metabolizálódik, az említett gyógyszerkölcsönhatások nem lépnek fel. Elvileg egyéb, fluvastatin-specifikus citokrómizoformákon keresztül ez a ve-

gyület is sokféle gyógyszerrel léphet kölcsönhatásba, azonban ezekkel klinikailag releváns kölcsönhatásról nem számoltak be.

A májon keresztül végbemenő metabolizáció szempontjából lényeges a fibrátokkal való kapcsolat, amelyek ugyan nem az említett citokrómrendszeren keresztül metabolizálódnak, de a májon át bomlanak le, és ezért a májenzimek fokozott követése szükséges. A statin-monoterápia, illetve a fibrát-statin kombináció esetén eddig észlelt legsúlyosabb mellékhatás a vázizomzatban jelentkező rhabdomyolysis és az esetenként ennek kapcsán fellépő veseelégtelenség volt. A hatás pontos mechanizmusa nem ismert, de feltételezhető, hogy a gyógyszerek szérumkoncentrációjától függő folyamatról van szó. A szérumkoncentráció toxikus emelkedéséhez természetesen a citokrómrendszerbeli lebontási hiányosságok is hozzájárulhatnak. Az elnyújtott formában, stabilan alacsonyabb, de még hatásos koncentrációt biztosító retard (ER) készítmények ilyen szempontból előnyt jelenthetnek majd bizonyos statinok esetében.

A gyógyszerkölcsönhatások nemcsak a katabolizmust, hanem a gyógyszer felszívódását is befolyásolhatják. A gyomorsavcsökkentők használatakor klinikailag nem jelentős plazmakoncentráció-változásokat figyeltek meg. A gyakorlatban egyre inkább háttérbe szoruló epesavkötő gyanták alkalmazásakor ügyelni kell a gyógyszerek bevételeinek sorrendjére és időbeli eltérésére.

Gyakran megfogalmazódó kérdés, hogy a májfunkció már fennálló vagy a kezelés során kialakuló zavara esetén milyen óvintézkedéseket szükséges megtennünk. Ha az SGOT, SGPT enzimek szintje a kétszeresére emelkedik, indokolt a dózis csökkentése, illetve adott veszélyhelyzet esetén a kezelés felfüggesztése, míg háromszoros vagy nagyobb növekedés esetén egyértelműen abba kell hagyni a gyógyszer adását, és ismételt kontrollvizsgálatokat kell végezni. A gyógyszerlebontás szempontjából a veseműködés zavarát is figyelembe kell venni; ismert, hogy közepesen súlyos veseelégtelenségben a statinok dózisának csökkentése indokolt.

A vázoltak alapján a statin-fibrát kombinációs kezelés létjogosultsága és kivitelezhetősége is megkérdőjelezhető. Erre vonatkozóan e közleményben csupán az alapelvek felsorolására szorítkozhatunk. Kétségtelen tény, hogy a korábbi kombinációs kezelek során a fibrátok közül döntően a gemfibrozil okozta a komplikációkat, míg a statinok közül a lovastatin esetében írtak le káros mellékhatásokat. Ez elsősorban a két gyógyszer korábbi nagyobb el-

terjedtségére vezethető vissza. A kombinációs kezelés alkalmával a statinok közül lehetőleg hidrofíll, rövid plazmafelezési idejű vegyületet válasszunk, amely kevés gyógyszerrel mutat közös katabolikus utat. Ennek elméletileg a pravastatin felel meg, de ezzel a gyógyszerrel kapcsolatban kevés adat található. A gyakorlati tapasztalatok alapján viszont ajánlható a többi statin, hiszen ezek esetében is csak elenyésző számú, kombinációból adódó nem kívánt hatás lépett fel. A kombinációs kezelés azért is figyelemre méltó terület, mert előfordul, hogy csak ezzel a gyógyszerrel tudjuk a koleszterinszint célértékeit elérni (elsősorban familiáris hypercholesterinaemiás betegeknél). Mindazonáltal ilyen esetekben tanácsos az e szakterületen jártas szakemberre bízni a döntést. Alapvető, hogy kombináció alkalmazásakor a legkisebb dózissal kezdjük el a kezelést, és az egyik gyógyszert este, a másikat reggel adjuk. Kombinált terápia esetén még inkább figyelembe kell venni a betegek multimorbid állapotát: a súlyos szívelégtelenséget, a hypertóniát és annak kezelését, valamint a máj- és vesefunkciókat. Jóllehet, a kezelés elején monoterápia alkalmával is követnünk kell a CPK-értékeket, illetve a májenzimek szintjét, de nem lehet eléggé hangsúlyozni, hogy kombinációs kezelés esetén erre még fokozottabban kell ügyelnünk: a kezelés elején 2-3 hetente, majd pár hónap múlva 2-3 havonta ellenőriznünk kell a lipidértékeket, valamint a májfunkciót és a CPK-szintet is. A gyógyszert szedő figyelmét külön is fel kell hívni arra, hogy bármilyen izomfájdalom, izomlázszerű panasz esetén hagyja abba a gyógyszer szedését és jelentkezzen a kezelőorvosnál.

A közlemény gondolatait összegezve megállapíthatjuk, hogy a monoterápiában is rendkívül hatásos statinkezelés létjogosultságához jelenleg nem fér kétség. Lényeges azonban, hogy körültekintően kell eljárni, hiszen ma a világon mintegy 20 millió beteg szedi ezeket a gyógyszereket. Statinmonoterápia során is mérlegelni kell a lehetséges gyógyszerinterakciókat, ellenőrizni kell a máj- és vesefunkciókat. Nem lenne szerencsés a kombinációs kezelés lehetőségének elvetése sem, mivel bizonyos esetekben, a megfelelő indikáció, elővigyázatosság és gondos követés mellett, szakambulancia javaslatára ez a terápiás forma is alkalmazható, nem első választandó megoldásként.

Azok a tanulságok, amelyek a cerivastatin okozta, fatális kimenetelű esetek nyomán a kórtörténektekből feltáruznak, a későbbiekben minden bizonynyal még biztonságosabbá tehetik antilipidaemiás kezelési stratégiánkat.

IRODALOM

1. USA Egészségügyi és Humán Szolgáltatások Minisztériuma, Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatóság (FDA) Sajtóirodája. *Talk Paper, T01-34, 2001. Aug. 8.* www.fda.gov/bbs/topics/Answers
2. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282(24):2340-6.